

Les Toxidermies médicamenteuses

de forme bulleuse

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le Mercredi 11 Juillet 1934

POUR OBTENIR LE GRADE DE
Docteur en Médecine

PAR

Monsieur MALTON Henri-Philippe-Jean

EX-INTERNE DES HOPITAUX

Né le 3 Avril 1907, à Saint-Dié (Vosges)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE :	{	MM. SPILLMANN, professeur. <i>Président.</i>	{	<i>Juges.</i>
		HAMANT, professeur		
		WATRIN, professeur		
		GUILLEMIN, agrégé		

Le candidat répondra aux questions qui lui seront posées sur les diverses parties de l'enseignement médical.

NANCY

Imp. BAILLY et WETTSTEIN, 6, rue Courbet, Nancy

1934

Les Toxidermies médicamenteuses

de forme bulleuse

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le Mercredi 11 Juillet 1934

POUR OBTENIR LE GRADE DE
Docteur en Médecine

PAR

Monsieur MALTON Henri-Philippe-Jean

EX-INTERNE DES HOPITAUX

Né le 3 Avril 1907, à Saint-Dié (Vosges)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE :

{	MM. SPILLMANN, professeur.	<i>Président.</i>
	HAMANT, professeur	<i>Juges.</i>
	WATRIN, professeur	
	GUILLEMIN, agrégé	

Le candidat répondra aux questions qui lui seront posées sur les diverses parties de l'enseignement médical.

NANCY

Imp. BAILLY et WETTSTEIN, 6, rue Courbet, Nancy

1934

UNIVERSITÉ DE NANCY — FACULTÉ DE MÉDECINE

Doyen : M. L. SPILLMANN, O $\star$, I $\star$.
Professeurs honoraires : MM. NICOLAS, $\star$, I $\star$; WEISS, O $\star$, I $\star$;
 BOUIN, O $\star$, I $\star$; ANCEL, $\star$, I $\star$; GARNIER, $\star$, I $\star$;
 MACE, $\star$, I $\star$; P. PARISOT, O $\star$, I $\star$.

Professeurs :

Anatomie pathologique	M. L. HOCHÉ, O $\star$, I $\star$.
Clinique médicale	M. G. ETIENNE, O $\star$, I $\star$.
Physique	M. DUFOUR, $\star$, I $\star$.
Cliniq. des mal. syphilit. et cutanées.	M. L. SPILLMANN, O $\star$, I $\star$.
Clin. de chir. infantile et d'orthopédie.	M. R. FRÉLICH, $\star$, I $\star$.
Physiologie	M. M. LAMBERT, $\star$, I $\star$.
Cliniq. obstétricale et accouchements.	M. A. FRUHHINSHOLZ, O $\star$, I $\star$.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	M. P. JACQUES, $\star$, I $\star$.
Clinique de chirurgie urinaire	M. P. ANDRÉ, $\star$, I $\star$.
Histologie	M. R. COLLIN, $\star$, I $\star$.
Anatomie descriptive	M. M. LUCIEN, $\star$, I $\star$.
Clinique chirurgicale	M. G. MICHEL, $\star$, I $\star$.
Clinique médicale	M. L. RICHON, $\star$, I $\star$.
Chimie médicale	M. H. ROBERT, $\star$, I $\star$.
Thérapeutique	M. M. PERRIN, $\star$, I $\star$.
Hygiène et médecine préventive	M. J. PARISOT, C $\star$, I $\star$.
Clinique chirurgicale	M. HAMANT, $\star$, I $\star$.
Clinique ophtalmologique	M. P. JEANDELIZE, $\star$, I $\star$.
Hydrologie	M. SANTENOISE, $\star$, A $\star$.
Clinique des maladies des enfants ..	M. L. CAUSSE, $\star$, I $\star$.
Bactériologie	M. de LAVERGNE, $\star$, I $\star$.
Histoire naturelle et parasitologie ..	M. G. THIRY, $\star$, I $\star$.

Chargés de Cours complémentaires :

Pharmacologie	M. M. PERRIN, $\star$, I $\star$, professeur.
Cliniq. des maladies tuberculeuses (1).	M. P. SIMONIN, A $\star$, agrégé.
Pathologie générale	M. P. SIMONIN, A $\star$, agrégé.
Clinique Gynécologique	M. A. BINET, $\star$, I $\star$, agrégé libre.
Pathologie externe	M. GUILLEMIN, A $\star$, agrégé.
Clinique des maladies contagieuses ..	M. de LAVERGNE, $\star$, I $\star$, professeur.
Propédeutique dermatologique	M. WATRIN, $\star$, I $\star$, agrégé libre.
Médecine opératoire	M. M. BARTHELEMY, $\star$, I $\star$, agrégé.
Electrothérapie et radiologie	M. G. LAMY, $\star$, I $\star$, agrégé.
Accouchements (cours théorique)	M. JOB, $\star$, I $\star$, agrégé libre.
Obstétrique	M. VERMELIN, $\star$, A $\star$, agrégé.
Clinique propédeutique médicale	M. DROUET, A $\star$, agrégé.
Anatomie et médecine légale	M. MUTEL, $\star$, I $\star$, agrégé.
Pathologie interne	M. ABEL, $\star$, A $\star$, agrégé.
Clinique des maladies mentales	M. HAMEL, $\star$, docteur.
Education physique (1)	M. L. MERKLEN, A $\star$, agrégé.
Physiologie du travail	M. L. MERKLEN, A $\star$, docteur.
Clinique neurologique . (1)	M. MICHON, docteur.
Propédeutique O.-R. L. (1)	M. AUBRIOT, docteur.

Agrégés en exercice :

M. LAMY, $\star$, I $\star$.	M. DROUET, A $\star$.	M. BODART.
M. MUTEL, $\star$, I $\star$.	M. P. SIMONIN, I $\star$.	M. CHALNOT.
M. VERMELIN, $\star$, A $\star$.	M. MERKLEN, A $\star$.	M. WOLFF.
M. GUILLEMIN, A $\star$.	M. FLORENTIN.	M. POURCINES.
M. ABEL, $\star$, I $\star$.		M. MELNOTTE, O $\star$.

Agrégés libres :

MM. G. GROSS, $\star$, I $\star$; S. REMY, I $\star$; BUSQUET, I $\star$; L. JOB, $\star$, I $\star$.
 FAIRISSE, I $\star$; BINET, $\star$, I $\star$; BARTHELEMY, $\star$, I $\star$; WATRIN, $\star$, I $\star$;
 M. E. TRIBOLET, I $\star$, secrétaire.

(1) Fondation de l'Université.

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ni les approuver, ni $\star$ improuver.



A mes chers Parents

A qui je dois une reconnaissance
infinie pour tout ce qu'ils ont fait
pour moi.

En témoignage de profonde affec-
tion.

A ma Femme et à mes Enfants

A mes Sœurs

A ma Famille et à mes Amis

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. le Professeur Louis SPILLMANN
Professeur de Clinique des Maladies cutanées et syphilitiques
Doyen de la Faculté de Médecine
Officier de la Légion d'Honneur

Que nous remercions vivement d'avoir
bien voulu nous faire l'honneur de présider
notre jury de thèse.

A MES JUGES

M. le Professeur A. HAMANT
Professeur de Clinique Chirurgicale
Chevalier de la Légion d'Honneur

En respectueux hommage et en témoi-
gnage d'une très vive et fidèle reconnaissance.

M. le Professeur agrégé J. WATRIN
Chevalier de la Légion d'Honneur
Chargé de cours de Propédeutique dermatologique

En respectueux hommage et en souvenir
de notre passage au dispensaire Fournier.

M. le Professeur agrégé A. GUILLEMIN
Chargé de cours de Pathologie externe

En souvenir de deux années d'internat.
Respectueux hommage.

A TOUS MES MAÎTRES
de la Faculté de Médecine de Nancy

AVANT-PROPOS

Au moment de clore de longues années d'étude par ce modeste travail et de dénouer les nombreux liens que ces années ont tissé entre nous et ceux que nous avons fréquentés dans notre vie d'Etudiant, nos Maîtres et nos Camarades, nous ne pouvons nous défendre d'une bien compréhensible émotion. Sans doute, il subsistera entre nous le lien des occupations et des relations professionnelles, en plus de l'estime ou même de l'amitié, mais il n'en est pas moins vrai que ce dernier acte de notre scolarité, en marquant notre entrée dans la vie active et en nous livrant à nos seules initiatives, nous sépare brutalement d'une atmosphère particulière à laquelle nous étions trop habitué.

Cet acte, s'il marque un jour heureux, nous en sentons aujourd'hui la grandeur. Qu'on nous permette donc d'associer à ces sentiments l'expression de notre vive gratitude envers tous nos Maîtres de la Faculté et des Hôpitaux; que le plus bel hommage que nous puissions leur adresser soit la résolution de suivre la voie qu'ils nous ont tracée et d'être digne de nos aînés.

Nous tenons à remercier bien vivement M. le Doyen SPILLMANN, pour la grande complaisance qu'il nous

a toujours témoignée. Nous avons été heureux d'avoir pu suivre son enseignement et de recueillir ses conseils éclairés au cours des si vivantes et instructives consultations du Dispensaire Fournier.

Nous tenons tout spécialement à rendre hommage à M. le Professeur HAMANT, dont nous avons pu suivre le magistral enseignement opératoire pendant deux années, en qualité d'aide, après avoir suivi son enseignement clinique. Nous avons été heureux qu'il veuille bien nous accorder sa confiance, et nous avons eu le bonheur de trouver en lui un paternel appui. Nous lui devons une profonde reconnaissance.

Nous remercions également M. le Professeur agrégé WATRIN, dont nous avons été l'élève dans notre première année de médecine et qui a largement contribué à notre formation en Dermatologie en nous faisant profiter de sa grande expérience de spécialiste.

Nous remercions enfin M. le Professeur agrégé GUILLEMIN, de qui nous avons été l'Interne pendant deux ans, qui a toujours été d'une grande bienveillance pour nous, et dont les conseils et l'enseignement pratique ont été une importante source de profits.



Les Toxidermies médicamenteuses de forme bulleuse

INTRODUCTION

Le chapitre des dermites artificielles dues à l'action de certains médicaments est l'un des plus intéressants de la dermatologie, aussi bien par la nature des agents responsables que par la variété des types éruptifs observés. Toutes les formes ont en effet été signalées, depuis l'érythème banal et fugace, jusqu'aux éruptions les plus complexes. Toutefois, à l'encontre des autres modalités morphologiques, la forme bulleuse se rencontre dans une proportion de cas nettement très inférieure. C'est elle que nous nous proposons d'étudier. Nous nous hâtons de préciser que sous le nom de dermite, nous désignons la réaction cutanée, sans préjuger de sa détermination histologique. De même, nous emploierons volontiers le terme de phlyctène comme synonyme de bulle, en accord d'ailleurs avec le langage dermatologique courant. Au cours de cette étude, nous ne parlerons des dermites bulleuses d'origine différente, qu'autant qu'il sera utile de le faire, au point de vue du diagnostic clinique en particulier. C'est dire

que d'emblée nous écartons les éruptions bulleuses survenant à titre de phénomène surajouté au cours des cachexies, des dyscrasies, de certaines affections nerveuses, etc..., ainsi que celles qui caractérisent des affections purement dermatologiques, de forme bulleuse.

On connaît de très nombreux cas de dermites phlycténaires survenus à la suite d'applications en usage externe, d'agents thérapeutiques les plus divers, farine de moutarde, onguents à base de sels arsenicaux, onguent napolitain, laudanum, etc... Mais il s'agit toujours de lésions dont la localisation est dénonciatrice et dont l'évolution n'est en rien digne d'être remarquée. Aussi, nous limiterons cette étude aux seules dermites bulleuses dont l'apparition est essentiellement conditionnée par l'usage d'un médicament introduit dans l'organisme par les voies digestives, sous-cutanée, intra-musculaire ou intraveineuse.

Nous verrons d'abord quels sont les agents responsables de ces troubles, de quelle façon ils agissent, quelles sont les lésions qu'ils déterminent. Puis, dans une étude clinique, après avoir décrit la symptomatologie de ces affections, nous essaierons d'en préciser les éléments de diagnostic et la façon dont nous les différencierons de lésions à première vue semblables. Enfin, nous établirons un pronostic et nous définirons les principes de notre thérapeutique.

CHAPITRE PREMIER

Les agents toxiques

Considérant comme dûment établie la mise en cause des agents médicamenteux dont il est question dans les quelque cent vingt observations que nous avons étudiées, et dans les avis autorisés des maîtres de la dermatologie, on peut estimer que le nombre des toxiques est très important, puisque Lewin, de Beglin, parle de 109 substances agissant par la seule voie digestive. Il faut dire de suite que sur cette quantité, il n'y en a que relativement peu qui déterminent des troubles cutanés de type bulleux. Nous en avons relevé dix-huit différentes pour notre part.

D'ailleurs, ce sont presque toujours les mêmes médicaments que l'on rencontre en pratique, à savoir les iodures alcalins et l'antipyrine, puis les bromures, les arsenicaux et la quinine. Beaucoup plus rarement, ce seront la phénolphtaléine, le chloral, le pyramidon. Enfin, exceptionnellement, le mercure, le phosphore, les dérivés barbituriques, la lactophénine, le salicylate

de soude, le véronal, l'exalgine et même l'or. Un pourcentage établi par comparaison entre les relevés de divers auteurs et les observations que nous avons vues répartit ainsi les responsabilités :

Sur 100 cas :

Antipyrine	32 %
Iodures alcalins	29 %
Bromures alcalins	16 %
Arsenicaux	8 %
Quinine.	7 %
Phénolphtaléine	5 %
Chloral	3 %
Pyramidon	3 %
Divers, chacun	2 à 1 %

Ce tableau demande quelques commentaires. Il nous montre en effet qu'on peut d'emblée accorder à l'antipyrine, aux iodures et aux bromures, une sorte d'affinité pour le revêtement cutané; on connaît, en effet, de nombreux cas où ces corps ont causé uniquement des lésions de la peau, sans troubler l'organisme en quelque autre manière.

Par ailleurs, nous avons remarqué au sujet des éruptions d'origine iodique, que tous les auteurs s'accordent pour incriminer presque uniquement l'iodure de potassium. De notre côté, sur vingt-neuf observations de dermites bulleuses iodiques, nous en avons vingt-sept où l'iodure de potassium est en cause, et deux seulement où les lésions sont imputables à l'iodure de sodium. Ce fait est en accord avec les don-

nées de l'expérience, qui attribue une moindre toxicité aux sels de sodium, ou qui admet une plus grande tolérance de l'organisme vis-à-vis de ces sels.

En ce qui concerne les bromures, toutes les observations ont fait mention du bromure de potassium seul. L'éruption bulleuse bromurique est d'ailleurs une forme exceptionnelle de réaction cutanée, car on sait que les dermites bromuriques affectionnent le type végétant, si caractéristique qu'en sa présence on doit, par une sorte de réflexe, penser à cet agent causal.

Les sels arsenicaux interviennent déjà beaucoup plus rarement dans notre statistique. Nous avons noté trois cas relevant de l'administration de liqueur de Fowler, un cas par injection de salvarsan, deux cas par injection de 914 (MILIAN). Enfin, il a été question dans certaines communications, d'éruptions bulleuses par l'intermédiaire de préparations arsenicales indéterminées. Cette rareté de l'intervention des sels arsenicaux dans le déterminisme des dermites bulleuses s'oppose d'une façon remarquable au très grand nombre de cas où ces corps sont responsables de l'apparition de lésions cutanées de morphologie différente. L'arsenic provoque, en effet, des érythrodermies, des érythèmes scarlatiniformes ou morbilliformes, des lésions pigmentaires, etc. Les éruptions phlycténaires d'origine arsenicale sont donc très rares.

La même constatation s'applique aux sels d'or, dont les méfaits cutanés sont extrêmement nombreux et très identiques à ceux de l'arsenic, alors que les lésions bulleuses qui leur sont reprochées sont vraiment très

exceptionnelles. Nous n'avons relevé personnellement qu'un seul cas de dermite phlycténaire à la suite d'une seule injection de sanocrysine.

La quinine produit habituellement des éruptions érythémateuses, morbilliformes surtout, d'ailleurs modérées dans leur intensité et d'évolution éphémère. Le type bulleux n'est pourtant pas une rareté avec la quinine; les cas qui en ont été rapportés intéressent surtout les pays anglo-saxons, sans qu'il soit possible d'en donner la raison.

La phénolphtaléine a été en jeu dans la plupart des cas par l'intermédiaire de produits laxatifs. Les autres médicaments ont été utilisés sous leur forme pharmaceutique habituelle et les dermites provoquées par leur usage n'ont pas présenté de caractère clinique particulier.



CHAPITRE II

Pathogénie

La pathogénie des dermites bulleuses médicamenteuses, comme celle des autres variétés éruptives d'ailleurs, pose un problème très difficile à résoudre. Si, en effet, il a été aisé dans la plupart des cas d'établir avec certitude l'origine de l'affection constatée, par les analyses humorales ou même par l'épreuve thérapeutique, il est, en revanche, très délicat de proposer une explication du mécanisme des lésions.

Mais d'abord, dans quelles conditions apparaissent de tels phénomènes? Dès 1887, Prince A. Morrow avait signalé la fréquence des éruptions iodiques graves chez les tarés du rein et du cœur, et en général chez les sujets âgés, cachectiques, ou mis en état de moindre résistance par une maladie antérieure, ou concomitante. Nos observations nous montrent que la plupart des malades ont dépassé la cinquantaine et

présentent dans la moitié des cas une albuminurie antérieure. Un tiers sont des cardiaques avérés, et l'on note chez eux la prédominance des lésions valvulaires aortiques et des lésions d'aortite. Parmi les sujets jeunes, beaucoup sont des femmes névropathes. Enfin, on connaît des cas indéniables de transmission de l'agent toxique de la mère au nourrisson par l'intermédiaire du lait. Blumenthal rapporte dès 1908 le cas d'une femme soignée depuis trois ans pour une maladie de Dühring au moyen de composés arsenicaux en injections intramusculaires, qui accoucha, au huitième mois de sa grossesse, d'une fillette de 2.050 grammes normalement constituée, mais qui présentait sur les membres inférieurs des lésions érythémato-bulleuses des plus nettes, guéries en quinze jours. On n'avait pas retrouvé d'arsenic dans les urines et dans le méconium. L'auteur se base sur l'élimination des autres diagnostics possibles et sur la guérison rapide pour admettre l'origine maternelle.

Ceci étant établi, il reste à préciser d'autres points.

L'agent toxique agit-il pas la dose à laquelle on l'emploie? On sait depuis longtemps que la question de posologie n'intervient en rien dans la détermination des accidents. Certains sujets réagissent à des doses infimes, d'autres supportent sans inconvénient des quantités importantes du médicament. Habituellement, on observe l'apparition des dermites toxiques avec des doses insignifiantes, un demi-gramme d'antipyrine par exemple. C'est que tout dépend du sujet, et c'est ainsi que dès 1886 Goldscheider parlait d'une prédis-

position héréditaire aux éruptions bulleuses. Les prédisposés se caractériseraient d'après Besnier par leur intolérance aux doses ordinaires et par leur action déterminante de la forme éruptive.

Le mécanisme intime des phénomènes a été très discuté. Gémy et Grancher admettaient une action dynamique du médicament provoquant une modification du sang : l'iode des iodures, par exemple, se combinerait aux albuminoïdes du plasma. D'autres ont invoqué l'action directe du toxique sur les parois vasculaires et sur les glandes sébacées, qu'il irrite; on a pensé à l'élimination anormale par la voie cutanée d'une substance trouvant les reins bloqués, en se basant sur le fait de la présence du toxique dans le liquide des bulles. Weidenfeld et Merck, s'appuyant sur des recherches expérimentales, ont mis en évidence le rôle joué par la tension des liquides intercellulaires, par leur nature et leur concentration. Ils accordent ainsi une action essentielle au système nerveux, régulateur des échanges, et admettent un rôle favorisant aux altérations cutanées ainsi qu'à tous les facteurs capables de produire un ralentissement circulatoire comme les néphrites chroniques et les cardiopathies. Pasini, étudiant les bromides, pense que le brome se combine aux albuminoïdes et que cette combinaison « dissimule » ce corps. Pour cet auteur, le brome seul serait nocif et serait libéré à la faveur de l'achlorhydrie du suc gastrique. Plus tard, les analyses de suc gastrique faites par d'autres auteurs ont donné des résultats opposés. Enfin, Pasini a démontré l'existence

d'un état d'allergie aux bromures chez certains sujets par la positivité de cuti-réactions.

Que conclure de tous ces faits? Il est difficile d'apprécier puisqu'en 1922, dans une communication sur l'étude expérimentale des exanthèmes bromiques et iodiques, Wile, Whright et Smith ont nié l'état de sensibilisation établi par Pasini, en constatant la constante négativité de leurs cuti-réactions. D'un autre côté, ces auteurs ont mis en évidence la présence des toxiques dans les humeurs et les excréta des malades, mais jamais dans le liquide de leurs bulles.

Oundjian admet sans l'expliquer qu'il s'agit d'une intoxication, en basant cette opinion sur la présence presque constante de troubles gastro-intestinaux et de troubles nerveux. Ceci paraît un peu excessif, de même que la théorie de Féré, qui prétend avoir affaire à de simples phénomènes réfléchis, ayant pour point de départ l'action du médicament sur le système nerveux par l'intermédiaire des premières voies digestives.

Telles sont les explications proposées. Il ressort des faits cliniques que le fait capital consiste en la prédisposition particulière des individus qui s'expliquerait par une sensibilisation très marquée, spécifique ou non, à des poisons protéiques dont il semble logique d'admettre la formation par action toxique des médicaments. On a fait état de ce que l'on a constaté des non-récidives chez le même sujet pour le même agent toxique, pour rejeter cet état de sensibilisation; mais, pourquoi ne pas admettre que la désensibilisation ait pu se faire? Des arguments assez précis militent en faveur de l'adoption de la théorie de l'état de sursen-

sibilisation ou idiosyncrasie. Quant à préciser les bases de cet état, il faut en rester au domaine des hypothèses, et ne pas se presser d'accorder un rôle à la déficience des fonctions antitoxiques du foie, des glandes endocrines, ou aux lésions de la barrière intestinale. Il s'agit certainement de mécanismes de nature complexe, à la fois chimique et biologique.



CHAPITRE III

Anatomie pathologique

La lésion essentielle est par définition une bulle, c'est-à-dire une néoformation pathologique résultant du décollement large, en masse, des assises épidermiques superficielles ou de l'épiderme entier, sous lequel s'accumule un liquide généralement séreux, clair, transparent.

Cliniquement, la bulle bien remplie est hémisphérique, mais assez souvent, trop large pour son contenu, elle est flasque et ridée, et son contenu s'accumule au point déclive. Cette deuxième forme peut s'observer dès le début de l'éruption, ou à la fin, par suite de la résorption partielle du liquide. La consistance de la phlyctène est en rapport avec la tension de son contenu et avec la qualité de la paroi : ordinairement elle donne la sensation de résistance au doigt qui la palpe, mais elle peut dans certains cas donner l'impression de consistance solide ou, plus exactement semi-solide ; le fait s'observe dans les éruptions dues à l'iode et semble tenir à l'épaisseur relativement grande de la paroi de la bulle.

La bulle est un élément de grandes dimensions : son diamètre varie de celui d'un pois à celui d'un œuf de poule ; il est en moyenne de un à deux centimètres. La base de cet élément, primitivement arrondie ou ovalaire, devient polycyclique, plus ou moins irrégulière lorsque plusieurs phlyctènes confluent ; enfin, caractère essentiel, cette base se trouve sur le même plan que la peau saine voisine, qu'elle repose sur un tégument normal ou sur une zone congestive qui la déborde et constitue autour d'elle une aréole (dermite érythémato-bulleuse). La bulle est toujours uniloculaire ; piquée, elle se vide complètement. Son contenu est toujours clair et séreux, du moins au début. Formée rapidement, avec une certaine brusquerie, elle a une évolution aiguë et une courte durée.

Cette évolution peut se schématiser de la façon suivante : la bulle apparaît, mais l'infection secondaire survient très vite et se traduit par la transformation du liquide, pendant que la base dermique devient franchement inflammatoire. Le toit épidermique se déchire et il se forme une croûte jaunâtre, garnie à son pourtour d'une collerette épidermique, croûte qui recouvre une ulcération rouge, suintante, formée par les assises épidermiques profondes, ou par le derme très congestif. La réparation s'effectue sous la croûte, qui finit par tomber, tandis que la collerette desquame, et à la place de l'élément, persiste plus ou moins longtemps une macule rouge-brunâtre. Dans des cas exceptionnels, persistent des cicatrices indélébiles.

L'éruption bulleuse est souvent formée par des éléments parvenus à différentes périodes de l'évolution

que nous venons d'esquisser. Toutefois, le mode de début habituel consiste en une efflorescence brutale de phlyctènes bien gonflées, qui, lorsqu'elles commencent à s'affaïsser au bout de vingt à quarante-huit heures, s'entremêlent d'éléments jeunes, au premier stade. La plupart de nos observations concernent des éruptions généralisées; on note dans la moitié des cas l'atteinte des muqueuses. Les bulles se forment de préférence en zones de peau fine (faces dorsales des mains par exemple) ou aux points de friction (pli du coude, régions génito-crurales).

Presque toujours, la dermite est du type érythémato-bulleux, et cliniquement on constate que l'érythème précède la poussée des phlyctènes, de très peu d'ailleurs. Enfin, signalons qu'il n'est pas rare d'observer l'association, sur un derme congestif, de bulles et de vésicules, celles-ci étant des éléments plus petits, d'un diamètre égal au plus à quatre millimètres, et toujours multiloculaires.

L'histologie de ces lésions a fait l'objet de la thèse de Nodet, et des travaux du Lyonnais J. Renaut. Celui-ci distingue deux sortes de bulles, suivant la hauteur à laquelle se produit la dissociation des assises cutanées, vraie fracture horizontale. Dans la bulle superficielle, le clivage a lieu au niveau du stratum granulosum; dans la bulle profonde, il a lieu exactement à la jonction du derme et de l'épiderme, la couche génératrice est détruite, le derme forme lui-même le plancher de la bulle. On ne constate aucune lésion des cellules, ce qui différencie la phlyctène d'origine artificielle des bulles caractéristiques d'affections dermatologiques

proprement dites, comme par exemple celles où l'épiderme présente cet état particulier de spongieuse, décrit par Besnier. Cet état de dissociation sans lésion des éléments nobles traduit un phénomène brutal d'exosérose en masse. J. Renaut a remarqué que la bulle profonde s'observe surtout dans les régions où la peau offre une grande épaisseur, comme la paume des mains et la plante des pieds. La bulle superficielle prédomine dans les zones de peau mince; la bulle iodurique en est le plus frappant exemple.

Par opposition aux dermatoses bulleuses vraies, le liquide des phlyctènes artificielles ne contient jamais de ces corps figurés décrits par Lipschutz sous les noms de zostokonies et zystoplasmes. On y décèle assez souvent, par des réactions chimiques appropriées, la présence du toxique responsable des lésions. iode, brome, antipyrine, etc.

Nous avons noté que le liquide de la bulle est toujours transparent, au début de son évolution. Triboulet a démontré que cette transparence est la traduction de la stérilité de l'exsudat, car tous les ensemencements effectués à cette période avec toutes les précautions voulues sont constamment demeurés négatifs. Dès l'apparition du trouble, ces recherches deviennent, au contraire, constamment positives et dénoncent toujours la présence de staphylocoques. La phlyctène naît donc toujours dépourvue de pyogènes, puis se modifie par addition de germes de provenance extérieure.

CHAPITRE IV

Etude clinique : séméiologie

L'apparition des accidents se fait en général de la façon suivante : après une période de latence, assez courte, le début se marque par des phénomènes locaux et généraux, l'éruption se produit, puis régresse. Nous allons tenter de préciser les caractères cliniques de ces périodes successives.

Le caractère essentiel de la phase latente est sa très courte durée, si bien que l'éruption éclate brusquement; cette soudaineté d'apparition semble être l'apanage de l'antipyrine, qui ne met que deux à trois heures pour révéler ses effets toxiques. Les autres médicaments demandent en général plus de temps pour produire les leurs, surtout les iodures, pour lesquels la période latente occupe souvent deux à trois jours. Dans les cas extrêmes, et toujours au sujet de ces iodures, on a observé des intervalles de 10, 15, 26 jours entre l'acte thérapeutique et l'efflorescence toxique (MOREL-LAVALLÉE). Cette phase ne se caractérise par aucun trouble.

Le début des accidents se marque, avons-nous dit, par des phénomènes généraux et locaux. Les premiers consistent en sensations de malaise, de courbature, en frissons, en douleurs abdominales vagues, mais ce n'est pas une règle. Localement, la peau devient le siège de picotements et surtout d'un prurit très intense. Mais tous ces signes peuvent faire défaut, même les signes locaux, et le début s'effectue par l'apparition inopinée de plaques érythémateuses.

Nous avons recherché si tel agent toxique marquait le début de ses effets par des signes particuliers. L'antipyrine, en même temps qu'elle donne lieu à un érythème, provoque l'apparition de plaques œdémateuses bien spéciales à elle. Les iodures se signalent le plus souvent par des symptômes d'iodisme : coryza, conjonctivite, même hémorragies nasales et auriculaires. Enfin, nous n'avons pas relevé de signe particulier à chacune des autres éruptions toxiques.

La période d'état est essentiellement celle de l'apparition des bulles, accompagnée de troubles généraux quelquefois importants. Gémy, à propos des éruptions iodiques (1891), admet qu'il y a des troubles sérieux dans un tiers des cas environ, consistant surtout en troubles gastro-intestinaux (diarrhée et douleurs), alors que l'état général demeure assez peu touché. Plus tard, Hallopeau établit que l'éruption bulleuse iodique généralisée est grave par l'invasion des muqueuses, les hémorragies, la diarrhée et l'albuminurie qui l'accompagnent toujours. On n'observe que rarement des troubles nerveux, bénins et passagers d'ailleurs. La fiè-

vre est habituellement absente, sauf au cas de toxidermie antipyrinique.

L'éruption est intéressante à étudier. Nous savons déjà que le type ordinaire est le type érythémato-bulleux; dans la plupart des cas, l'érythème survient en premier, mais les deux éléments peuvent naître en même temps. Nous n'ajouterons rien de plus à la description des éruptions. Signalons seulement l'existence de toxidermies à topographie spéciale, se limitant à un territoire déterminé. C'est ainsi que Morel-Lavallée a signalé une éruption due à un sel mercuriel localisée à la face; Arnozan une dermite iodique n'intéressant que le front et les faces dorsales des mains et des doigts. De même Barthelémy et Pellay ont décrit des antipyrinides péri-anales (1899), Balzer et Lecornu des iodides sans localisations aux mains (1902). Neumann a décrit des dermites par liqueur de Fowler n'intéressant que les paumes des mains et les plantes des pieds.

L'analyse des documents relatifs aux toxidermies bulleuses nous a permis de caractériser individuellement certaines de ces affections.

Les toxidermies antipyriniques ont une physionomie clinique un peu spéciale. En dehors de la lésion bulleuse isolée, siégeant à la paume de la main et décrite par les classiques sous le terme d'antipyrinide érythémato-pigmentée fixe, on peut dire que les antipyrinides généralisées se signalent par la persistance d'un état fébrile au cours de leur évolution, et par une remarquable répartition symétrique des plages éruptives,

le plus souvent circonscrites et pigmentées de bistre ou même de brun. Les lésions des muqueuses sont la règle, et elles sont fréquemment atteintes en premier. Les lésions bucco-pharyngées et génitales sont toujours très marquées. Enfin, un excellent caractère distinctif consiste en la fixité des localisations chez un même sujet à propos d'une récidue. On attribue en outre avec raison à l'antipyrine des troubles importants de la pigmentation cutanée à la suite des dermites qu'elle provoque.

Les éruptions iodiques, consécutives ordinairement à l'ingestion d'iodure de potassium, affectent d'après Hyde (1887), trois types morphologiques : éléments purement bulleux, éléments polymorphes, éléments semi-solides, à savoir bulles reposant sur des papules, observées surtout chez les enfants. On peut affirmer que les iodures déterminent ces troubles chez les adultes, et revêtent ordinairement la forme généralisée, du type érythémato-bulleux, avec des phlyctènes de très grande taille. Il n'y a pas de fièvre, l'état général reste bon, les phénomènes d'intoxication sont peu marqués. On remarque souvent que les bulles apparaissent en premier lieu aux faces dorsales des doigts et des mains, et que les lésions sont plus accentuées en ces zones, ainsi qu'aux régions de plis. L'œdème peut être considérable à la période d'état, faisant quelquefois penser à un phlegmon diffus, à part la rougeur. Les muqueuses sont lésées dans la moitié des cas, mais les symptômes d'iodisme sont inconstants. A titre d'exemple, nous donnons ci-dessous l'observation d'une dermite bulleuse généralisée d'origine iodique, que nous

avons prise au Service de M. le professeur Spillmann, à l'Hôpital Fournier :

**Dermite bulleuse généralisée d'origine iodique
chez un hémiplegique**

(MM. SPILLMANN, WEIS, MALTON.)

L'observation suivante méritait d'être rapportée pour les caractères d'intensité, de généralisation qu'a revêtu l'éruption iodique, à tel point qu'elle pouvait en imposer pour un pemphigus aigu.

P..., 52 ans, manœuvre à l'abattoir, entre à l'hôpital Fournier le 5 décembre 1932 pour éruption bulleuse profuse sur tout le corps. Le 27 novembre précédent, soit 9 jours avant, il a fait un ictus apoplectique, avec hémiplegie gauche complète. Il est actuellement en état de contracture sans dysarthrie, avec quelques troubles sphinctériens. La température est normale. Les téguments sont le siège d'une éruption à type érythémateux et bulleux, étendue à tout le corps, mais avec une intensité spéciale au niveau des plis et sur les avant-bras.

Le visage est boursoufflé, vultueux, marbré de plaques foncées rouges, parsemées de bulles grosses comme des têtes d'épingle.

Sur le thorax et l'abdomen, elles sont plus rares, et s'accumulent au contraire pour devenir presque confluentes aux aisselles, aux aînes, sur le scrotum, où elles laissent suinter déjà leur contenu séreux. Le fourreau de la verge est énormément dilaté par de très grosses bulles. Les cuisses comme l'abdomen ne présentent que des taches d'un rouge vif un peu pigmenté, aux jambes n'existent que de rares éléments phlycténulaires.

C'est aux mains et aux avant-bras que les bulles sont le

plus volumineuses, dépassant la taille d'une noix et même d'une mandarine. A l'annulaire gauche, l'alliance bride en deux parties un décollement complet de toute la peau du doigt.

Au niveau du dos, les phlyctènes sont déjà percées et laissent à nu de larges nappes érosives.

Les muqueuses sont intactes, à part la lèvre supérieure qui présente trois petites érosions à sa face interne.

L'éruption s'est faite brusquement, en une seule poussée qui n'a duré qu'une nuit.

Il n'y a eu aucune nouvelle bulle par la suite, sauf en un point de frottement près de la crête iliaque droite, le malade étant obligé au décubitus latéral pour les soins d'une escarre sacrée secondaire à son ictus.

En quelques jours, l'éruption bulleuse s'est affaissée; le toit épidermique des phlyctènes, décollé, s'est détaché, laissant à nu un derme rouge vif, purpurique, en larges nappes érosives. Puis l'œdème rouge des tissus sous-jacents s'est résorbé et l'ensemble s'est cicatrisé en quelques semaines, laissant des cicatrices peu apparentes sauf par leur pigmentation. L'escarre fessière elle-même s'est comblée en 3 mois, faisant la preuve de la résistance nouvelle de l'épiderme. Il n'y a jamais eu de signe de Nikolsky. Le liquide des bulles n'a pas contenu d'éosinophiles. Cette dermite bulleuse subite, si intense, survenant chez un manœuvre aux abattoirs éveillait de suite l'idée d'un pemphigus aigu : mais il n'y eut jamais de fièvre et les troubles généraux étaient uniquement les conséquences de l'ictus. L'évolution fut régressive, contraire aussi à celle d'un pemphigus subaigu de Brocq, et d'une dermatite de Dühring, sans polymorphisme ni poussées successives. L'absence de prurit et d'éosinophilie locale était contraire aussi à l'hypothèse d'un érythème polymorphe bulleux qui n'acquiert jamais non plus une telle intensité locale. D'ailleurs le caractère brutal de l'éruption, son installation complète en moins de douze heures,



la constitution brusque d'éléments éruptifs d'une telle taille éveillaient vite d'idée d'une toxidermie. Il y eut en effet absorption, dans les 8 jours qui suivirent l'ictus, d'une potion à base d'iodure de potassium, à raison de 2 gr. 50 par jour, soit environ 20 grammes en tout.

Il s'est donc agi d'iodides bulleuses, d'un type véritablement très intense, à la fois par la généralisation des éléments et par le volume et la surface des décollements bulleux.

Il est possible que l'ictus, par les troubles trophiques secondaires à l'hémorragie cérébrale, ait fragilisé quelque peu l'épiderme et facilité l'action de l'iodure dans cette dermite. Cependant, du côté hémiplégié, il n'y a pas eu davantage de bulles; elles ont guéri aussi vite, et même l'escarre sacrée de décubitus très profonde a pu se combler.

Les bromides bulleuses constituent une modalité éruptive rare des toxidermies imputables aux bromures. La forme végétante est en effet pathognomonique. Au cas de lésions phlycténaires, on observe une association de bulles et de papules, distinctes ou non les unes des autres, et même de formes végétantes. L'enfant et le nourrisson payent un lourd tribut à l'intoxication bromurique.

Les toxidermies arsenicales, imputables dans la moitié des cas à la liqueur de Fowler, sont du type érythémato-bulleux, mais ne présentent ordinairement pas d'évolution particulière.

Les éruptions dues à la quinine se composent de bulles à parois épaisses, contenant peu de liquide, qui

reposent sur un érythème foncé douloureux au toucher. Enfin, les autres toxidermies, déjà beaucoup plus rares, ne présentent aucun caractère clinique qui soit pathognomonique.

Les toxidermies en général, considérées en tant que lésion dermatologique, ont une courte évolution, à condition bien entendu que l'on ait supprimé l'emploi de l'agent toxique dès son identification. Les troubles associés s'amendent rapidement et le malade, à moins qu'il ne soit handicapé par une autre affection, se remet facilement de l'intoxication dont il a été la victime.

En dehors de l'observation d'iodides bulleuses généralisées qui nous a inspiré cette étude, nous n'avons soumis au lecteur aucune autre observation empruntée aux divers auteurs, mais pour schématiser nos recherches, nous avons réuni en quelques tableaux les principaux cas qui ont servi de base à notre enquête. On pourra remarquer que les renseignements qui concernent l'un ou l'autre cas sont souvent incomplets; mais ils n'ont pas été retrouvés par nous dans les observations. Les auteurs se bornent en général à citer un fait, qui leur sert de point de départ pour exposer leur opinion sur telle ou telle particularité des affections envisagées, d'où les lacunes de notre relevé personnel.



TABLEAU N° 1

ANTIPIRINE

AUTEURS	SUJET	TARES	DOSES	LATENCE	ÉRUPTION	SIGNES ASSOCIÉS	ÉVOLUTION	RÉCIDIVE	SÉQUELLES
PÉTRINI	—	—	—	qq. heures	localisée	prurit-œdème	courte	—	—
PÉTRINI	—	—	—	qq. heures	généralisée (muqueuses)	prurit-œdème	courte	récidive	—
BROCQ	H. 23 ans	—	—	nulle	généralisés	œdème	—	—	pigmentations
HALLOPEAU	—	—	—	—	polymorphe généralisée	—	—	—	—
VEIEL	—	—	—	—	généralisée	fièvre-prurit	—	récidive	—
PÉTRINI	F. jeune	névropathie	0 ^{gr} 50	—	généralisée (début buccal)	—	—	récidive	—
SUSS	—	—	—	—	généralisée	—	—	—	—
GUILLLOUD	—	—	minime	courte	généralisée	—	—	—	pigmentations
GASTON	—	—	—	—	généralisée	prurit	—	—	—
CLAREMONT	—	—	—	—	généralisée	—	—	—	—
BARTHELEMY-PELLAY	H. 50 ans	arthritique	—	48 heures	localisée	fièvre-diarrhée courbature	—	—	—
SIBUT	—	—	—	—	1) localisée 2) généralisée	—	—	—	—
BAUDOIN-EMERY	F. 28 ans	névropathie	—	—	généralisée	prurit-doul.	—	—	—
DEAS	H. 34 ans	—	0 ^{gr} 60	30 minut.	généralisée	—	8 heures	nulle après nouveau dosage	—
DANLOS	—	—	—	—	généralisée	fièvre	—	—	—
DANLOS	—	—	—	—	localisée	—	—	—	—
TROISFONTAINES	H. 37 ans	alcoolisme	4 gr.	4 heures	généralisée	troubles gastro-intest.	rapide	—	—
LÖBL	H. 35 ans	—	—	2 heures	localisée (bucco-linguale)	prurit	—	—	—
HALLOPEAU	F.	—	—	—	localisée	—	—	—	—
FORESTI	—	—	—	—	localisée	prurit	—	—	—
MÉRY-GOSCHEAU	—	—	—	—	localisée puis généralisée	fièvre	—	récidive	—
MIBELLI	—	—	—	—	généralisée	—	—	—	—
COULON-VERNY	H. 23 ans	—	1 gr.	8 heures	généralisée	prurit-fièvre	—	—	—
DUHOURCAU	—	—	—	—	généralisée	—	—	—	—
LYON	F. 32 ans	albuminurie	—	—	localisée	céphalée	—	—	—
TONNEL-RAVAUT	F. 57 ans	—	—	—	localisée	—	—	—	—
PAPILLON	F. 19 ans	hystérique	—	—	localisée	—	—	—	—
DANSART	F. 40 ans	—	—	—	généralisée	prurit-coryza larmoieinent	—	—	—
CLÉMENT	—	cardio- rénal	minime	—	généralisée	—	—	—	—

AUTEURS	SUJET	TARES	DOSES	LATENCE	ÉRUPTION	SIGNES ASSOCIÉS	ÉVOLUTION	RÉCIDIVE	SÉQUELLES
MORROW	H. 55 ans	cardio-rénal	—	5 jours	généralisée	—	—	—	—
HYDE	H. 50 ans	cachexie syphilitis	—	—	généralisée	—	—	—	—
GÉMY	H. et F. 0 à 65 ans	—	ordinaire.	—	généralisée	troubles gastro-intest. 1/3 des cas	quelques cas mortels	—	cicatrices
RUSSEL	H. 68 ans	rhumatisme chronique	moins de 1 gr.	3 jours	généralisée	iodisme	décès par pneumonie	—	—
SZADEK	vieux	—	—	—	généralisée	—	bénigne	—	—
CROCKER	vieux	cardio-rénaux	—	qq. jours	généralisée	—	bénigne	—	—
MOREL-LAVALLÉE	adultes	—	—	24-48 h.	généralisée	—	—	—	—
HALLOPEAU-FOUQUET	—	—	—	—	généralisée (muqueuses)	—	—	—	—
ROSENTHAL	H. 56 ans	phthisique	—	6 jours	généralisée	—	—	—	ulcérations
HALLOPEAU-LEBRET	H. 46 ans	syphilis héréditaire	—	courte	généralisée	hémorragies	—	récidives	—
TIFFENBRUNNER	H. 49 ans	rénal	moins de 4 gr.	3 jours	localisée	cachexie	cachexie exitus	—	—
DE AZNA	—	—	—	2 jours	localisée	doul.-œdème	—	récidive	—
HOFFMANN	—	—	20 gr.	4 jours	généralisée	fièvre albuminurie	—	récidive	—
PAGNIEZ-RAVINA	H. 50 ans	néphrite azotémique	—	5 jours	généralisée	—	bénigne	—	—
JOFFE	H. 55 ans	Hodgson albuminurique	2 gr.	2 jours	généralisée	néant	exitus	—	—
BEHDJET	H. 35 ans	albuminurique	2 gr.	1 jour	généralisée	néant	bénigne	—	—
KÉRIM	F. 45 ans	insuffisance aortique	—	—	localisée	néant	bénigne	—	—
SPILLMANN-WEISS-MALTON	H. 52 ans	ictus apoplectique	20 gr.	9 jours	généralisée	néant	bénigne	—	néant

CHAPITRE V

1° Diagnostic positif

On pourrait conclure des faits que nous venons d'envisager qu'il est facile d'établir le diagnostic d'une toxidermie médicamenteuse à forme bulleuse. C'est chose exacte, à condition de penser à cette étiologie, dont la méconnaissance a entraîné de nombreuses erreurs.

Pour poser les bases de ce diagnostic, on peut réunir un ensemble d'arguments dont la valeur est variable. Les uns ne sont que des présomptions, les autres sont particulièrement probants. La recherche de l'étiologie se basera évidemment sur l'anamnèse, puis sur le début brutal, voire inopiné, l'intensité des éruptions dès leur apparition, enfin l'évolution régressive rapide. Dans sa thèse sur les éruptions médicamenteuses d'origine interne de 1896, Oundjian invoque en outre la topographie symétrique des lésions, leur type unique, l'absence de fièvre et de phénomènes généraux. Ces arguments nous paraissent avoir une valeur médiocre, sauf peut-être en ce qui concerne la symétrie des éruptions;

c'est ainsi que nous avons établi qu'on ne doit pas attacher trop de prix à l'unicité morphologique, puisqu'en dehors des iodides les types éruptifs ne sont la plupart du temps que des associations de types plus ou moins voisins. De même l'absence de fièvre n'est pas une règle absolue, en particulier au cours des dermites antipyriniques, dont l'évolution est normalement fébrile; les autres toxidermies s'accompagnent d'ailleurs de poussées thermiques dans environ un tiers des cas. D'autre part, on ne peut nier la présence de phénomènes généraux, puisque nous les avons notés dans 40 % des cas, au demeurant assez bénins. Ils font partie de la symptomatologie normale des formes dites « graves » des toxidermies iodiques.

Au point de vue dermatologique, ces affections ne donnent jamais lieu au signe de Nikolski, révélateur d'une fragilité spéciale de l'épiderme, et le liquide de leurs bulles ne renferme jamais d'éléments cellulaires réactionnels. D'après Gougerot, le diagnostic de toxidermie doit reposer sur la soudaineté d'apparition, sur l'allure régressive des lésions qui ne procèdent jamais par poussées, quelquefois sur l'aspect des types éruptifs, enfin sur les signes associés d'intoxication comme les troubles gastro-intestinaux, les signes d'iodisme, etc.

Pour affermir ce diagnostic, nous disposons enfin d'épreuves concluantes : la recherche du toxique dans les phlyctènes, dans les excréta du malade, et enfin la décisive épreuve thérapeutique. L'identification de l'agent causal dans les bulles ou les excréta donne d'ailleurs des résultats variables; nous avons vu que les recherches sont souvent négatives, ce qui ne doit pour-

tant pas faire rejeter l'explication étiologique. La positivité des réactions lève évidemment les doutes, et les expériences ont été tentées avec succès dès 1886 avec Pétrini, qui décelait la présence d'antipyrine dans les bulles au moyen du perchlorure de fer. Depuis, on a prouvé l'existence dans ce liquide de brome, d'iode, de pyramidon, d'arsenic. On note une part égale de succès et d'échecs dans la recherche des toxiques dans les excréta, selles, urines, lait. Pour lever les doutes, il faudra alors recourir à l'épreuve thérapeutique, qui doit enlever la décision. En général, il est rare qu'on soit obligé d'en arriver à ce moyen, parce que le diagnostic différentiel clinique permet d'éliminer des affections dermatologiques proprement dites, qui offrent une certaine ressemblance avec les toxidermies que nous étudions.

2° Diagnostic différentiel

Le doute est compréhensible si l'on veut bien se rappeler d'après ce qui précède, que les signes propres aux dermites bulleuses d'origine artificielle n'ont pas de valeur vraiment pathognomonique considérés isolément, et que d'autre part les preuves étiologiques demandent un délai ou des recherches spéciales pour être établies. Cependant, la connaissance de la dermatologie permet une décision certaine par le seul examen clinique, comme nous allons le montrer.

Nous rappelons que nous éliminons délibérément des affections bien déterminées pouvant se compliquer

d'éruptions bulleuses à titre accidentel, comme la lèpre, la syphilis, la morve, la syringomyélie, la maladie de Hodgkin, au cours desquelles les efflorescences phlycténaires sont presque toujours d'intensité faible, insidieuses, et localisées, ou du moins réparties sans aucune symétrie.

En dehors de ces cas exceptionnels, le diagnostic se posera dans deux éventualités, suivant que les bulles naîtront en peau saine sans aréole érythémateuse, ou sur des plages congestives avec une aréole dès leur apparition.

Dans le premier cas, seul le pemphigus chronique vulgaire grave peut simuler la toxidermie. Ordinairement on porte le diagnostic de pemphigus, qu'on rectifie ensuite par l'étude de l'anamnèse et des symptômes. Ce pemphigus ne détermine que peu ou pas de troubles subjectifs, son éruption est monomorphe, on ne voit que les phlyctènes naissant d'emblée sur une peau d'aspect normal, et on observe souvent un signe de Nikolski. L'évolution de cette affection est très caractéristique, puisqu'elle procède par poussées successives, entraînant rapidement une aggravation de l'état général, parallèle à l'aggravation cutanée, qui aboutit à l'exitus. A côté de cette forme banale existe un pemphigus aigu, d'aspect clinique identique, mais d'évolution beaucoup plus rapide, et fébrile, vers la mort. On l'observe chez les employés des abattoirs et les bouchers. L'observation citée est à cet égard très démonstrative puisque le diagnostic porté à l'entrée du malade à l'hôpital fut celui de pemphigus aigu, basé sur la constatation des bulles, de l'état général, et sur

la profession du sujet. Toutefois, bien que le début brutal plaidât en faveur de ce diagnostic, l'apyrexie avait déjà soulevé un doute, et dans la suite l'opinion fut modifiée d'après la régression des lésions, l'amendement assez rapide des troubles généraux, l'absence d'éosinophiles dans le liquide des bulles, et enfin d'après la connaissance de l'acte thérapeutique instauré précédemment. Dans le cas particulier, on avait affaire à une éruption phlycténaire survenue à la fois sur peau saine et sur plages érythémateuses.

Dans la deuxième éventualité, quand les bulles apparaissent sur des placards congestifs, on peut hésiter entre diverses affections. L'érythème polymorphe pose quelquefois une véritable énigme au praticien. Son aspect est en effet très analogue à celui des éruptions iodiques, avec un semis de bulles siégeant sur des zones d'érythème, apparaissant brusquement en s'accompagnant souvent de phénomènes généraux, fièvre légère, courbature, malaise, diarrhée passagère, mais sans troubles subjectifs. On peut cependant assez facilement éliminer cette affection en raison de son caractère polymorphe surtout, et de sa répartition en des lieux d'élection particuliers, poignets, cou, plis articulaires et bas-ventre. Elle est d'intensité modérée en tant qu'éruption et évolue en deux à huit semaines avec des rechutes. Enfin, le liquide des bulles contient des éosinophiles.

La forme bulleuse de la dermatite de Dühring peut donner lieu à discussion; mais elle s'observe principalement chez des sujets jeunes et se caractérise par la présence de troubles subjectifs très importants, des

douleurs, enfin par sa longue durée avec des poussées successives. Il s'agit en outre, d'une éruption symétrique, toujours plus marquée aux membres que sur le tronc et la face, qui épargne ordinairement la paume des mains et la plante des pieds, ainsi que le cuir chevelu.

En dehors de cette variété de la maladie de Dühring et de la forme bulleuse de l'érythème polymorphe, certaines affections dermatologiques peuvent exceptionnellement être confondues avec les toxidermies bulleuses survenant sur un érythème. Leur diagnostic se fondera sur l'histoire de la maladie et sur l'étude des lésions cutanées typiques environnantes. C'est ainsi qu'on a vu la gale donner lieu à la formation de bulles importantes sur des épidermes fins de femme ou d'enfant (GOUGEROT); l'erreur a été commise plusieurs fois, mais il suffit pour l'éviter, guidé par le prurit nocturne et les localisations symptomatiques, de penser à la gale et de rechercher les sillons caractéristiques.

Le pemphigus épidémique des nouveau-nés et des adultes (qui est d'ailleurs un impétigo bulleux auto-inoculable), les urticaires, le lichen plan, voire l'eczéma, ont quelquefois produit des bulles importantes. Leur identification clinique a cependant toujours été aisée par la constatation de leurs lésions pathognomoniques.

En pratique, en présence d'une lésion bulleuse importante d'apparence indépendante, de type généralisé, il faut penser aux toxidermies et diriger son enquête en conséquence.

CHAPITRE VI

Pronostic

L'étude générale que nous venons d'entreprendre laisse supposer un pronostic favorable. C'est exact en ce qui concerne le pronostic vital; nous n'avons pas tenu compte, dans l'appréciation de celui-ci, des cas où la mort est survenue par suite d'une affection évoluant en même temps que la toxidermie, dont la mise en cause était trop évidente, comme un mal de Bright, une cardiopathie décompensée, ou une affection nerveuse centrale. Toutefois, les toxidermies bulleuses peuvent comporter une certaine gravité parce que leur extension supprime chez des sujets antérieurement tarés ou en état de déficience organique une très importante surface cutanée qui manque dans les échanges et qui les assimilera à de grands brûlés. Cette généralisation ouvre également de larges portes à l'infection secondaire d'origine extérieure. Un autre facteur de gravité est la prolongation anormale de l'affection : Tronchand cite un cas grave ayant duré six semaines et de son côté Gémy rapporte le cas où la suppression

de l'agent causal, en l'espèce l'iodure de potassium, n'a pas empêché l'éclosion d'une vingtaine de bulles par jour pendant trois semaines consécutives. On peut dire qu'en dehors de la forme dite grave des éruptions iodiques, le pronostic vital est bon, d'autant que les signes associés d'intoxication, quand ils existent, ne comportent aucune gravité.

Localement, on peut cependant faire quelques réserves. On connaît des cas où la destruction du derme a été si poussée qu'elle a donné lieu à la production d'ulcérations importantes dont la cicatrisation a demandé deux à trois mois, surtout avec les iodures. Il faut craindre quelquefois la persistance de séquelles, les cicatrices indélébiles, assez rares en vérité, mais imprévisibles. Elles sont imputables aux iodures, à l'arsenic, et enfin à la phénolphtaléine, qui donne des cicatrices vitiligoïdes. Très exceptionnellement, on a observé des cas de cécité à la suite d'ulcérations de la cornée succédant à des bulles localisées à cet organe. Deux cas en ont été rapportés par Jacquet en 1895 à la Société de Dermatologie et par Hallopeau la même année, au sujet d'éruptions iodiques. Ce sont des faits intéressants à noter, mais à condition de bien surveiller les malades, on doit envisager leur avenir avec optimisme.



CHAPITRE VII

Traitement

Bien entendu, une fois le diagnostic posé, il faut immédiatement supprimer le toxique; on instituera ensuite un traitement général et un traitement local.

Le premier tient compte de ce que l'on se trouve en présence d'un sujet oligurique, par suite des phénomènes d'intense exosérose traduits par l'efflorescence des phlyctènes. Il faut débloquer le rein, et tous les auteurs s'accordent pour entreprendre d'abord leur thérapeutique par la prescription de diurétiques, chlorure de calcium, théobromine, eaux diurétiques diverses. On instituera avec avantage le régime lacté au début des accidents, remplacé ensuite par un régime hypotoxique peu sévère d'ailleurs, pour ne pas trop débilitier le sujet. Richet et Toulouse ont démontré en 1929 que le régime déchloruré prévient les accidents du bromisme; on pourra tenir compte de ce fait pour toutes les toxidermies. D'autres auteurs, s'inspirant des théories de Féré, imposent l'antisepsie intestinale à titre curatif. Enfin, nous devons signaler certaines

thérapeutiques, comme l'administration systématique d'extraît de belladone, à la suite des travaux de Petges (1895), celle de vasomoteurs, comme l'ergotine, l'adrénaline, l'hypophyse, conception basée sur les théories pathogéniques que nous avons signalées. En général, les thérapeutes s'en tiennent à la prescription du régime hypotoxique ou même exclusivement lacté, et à celle des diurétiques. On soutient, si besoin est, les forces du malade par l'extraît de quinquina, les glycéro-phosphates, la strychnine et l'on soigne l'affection en cours si elle se montre dangereuse.

Au point de vue local, les initiatives sont assez variées. On préconisait autrefois les poudres antiseptiques, boriquées par exemple. Féré vantait les lotions de permanganate de chaux à 40 milligrammes par litre. On poudrait largement au talc, à l'amidon, au bismuth.

On considère aujourd'hui que ce traitement local doit être, en somme, celui des brûlures avec phlyctènes, et c'est ainsi que Gougerot recommande les pansements à l'huile goménolée, au liniment oléocalcaire stérilisé, une fois que l'on a vidé les bulles dont la tension peut être douloureuse au moyen d'une aiguille flambée. On renouvelle les pansements une fois par jour en cautérisant les lésions par le violet de gentiane ou mieux la solution ordinaire de bleu de méthylène au 1/100. On poudre la chemise avec du talc, on emploie du linge et des draps stérilisés.

La durée de ce traitement local varie de deux à six semaines pour obtenir la cicatrisation.

Reste à envisager la prophylaxie de ces accidents. On supprimera définitivement l'usage de l'agent cau-

sal, mais s'il y a un réel avantage à l'utiliser, on pourra tenter la vaccination ou la désensibilisation. Widal et Pasteur-Vallery-Radot ont pu ainsi désensibiliser une malade atteinte d'antipyrides en lui faisant ingérer des doses minimes de ce médicament, un centigramme par exemple, puis progressives, puis massives sans laisser un jour de repos à la malade, qui se désensibilisait en un jour, mais qui perdait son immunité au bout de deux jours d'arrêt. De même, la skeptophylaxie donne de bons résultats : une dose faible prise deux à trois heures avant la dose normale immunise souvent. Pagniez a pu ainsi protéger certains malades en leur faisant ingérer 0 gr. 50 de peptone une heure avant le repas.

Dans un autre ordre d'idées, en dehors des prédispositions mystérieuses et de la sensibilisation anaphylactique, les troubles gastro-intestinaux, hépatiques, nerveux, rénaux et endocriniens pouvant jouer un rôle, il faudra essayer de modifier l'état général du sujet par une hygiène et des moyens thérapeutiques appropriés à chacun des cas. Enfin on n'oubliera pas le rôle possible du terrain cutané; on sait par exemple que la séborrhée et l'acné facilitent l'action néfaste des iodures; on cherchera, en les traitant convenablement, à prévenir dans une certaine mesure les toxidermies.



CONCLUSIONS

- 1) Les dermites bulleuses d'origine médicamenteuse sont assez fréquentes, et dues surtout à l'antipyrine, aux iodures alcalins, aux bromures.
 - 2) Leur pathogénie est encore mal connue; à côté des états de prédisposition individuelle interviennent de nombreux facteurs chimiques et biologiques.
 - 3) La lésion bulleuse ne présente pas de particularité histologique.
 - 4) L'éruption est précédée d'une période de latence généralement courte. Elle est habituellement érythémato-bulleuse et évolue rapidement. Son pronostic est favorable dans la plupart des cas.
 - 5) Les principaux diagnostics à discuter sont ceux de pemphigus, d'érythème polymorphe bulleux, de maladie de Dühring.
 - 6) Le traitement curatif assimile les sujets à de grands brûlés. Le traitement prophylactique donne de bons résultats.
-

Vu :
Nancy, le 15 juin 1934.

Le Président de Thèse,
L. SPILLMANN

Vu et approuvé :
Nancy, le 26 juin 1934.
Le Doyen de la Faculté de Médecine,
L. SPILLMANN

Vu et permis d'imprimer :
Nancy, le 2 juillet 1934.
Le Recteur de l'Académie
L. BRUNTZ
Président du Conseil de l'Université.

BIBLIOGRAPHIE

- ABASCAL. — Dermatite sanocrysiqne (*Annales D. S.*, 1929, p. 312).
- ARNOZAN. — De l'iodisme (*Archives cliniques de Bordeaux*, 1895).
- AVIRAGNET. — Des éruptions chloraliques (*Bulletin Médical*, juillet 1889).
- AZNA. — Iodisme aigu (*Acta dermosifiligrafica*, juin 1910).
- BALZER et LECORNU. — Eruptions bromo-iodiques (*Annales D. S.*, 1902, p. 269).
- Eruptions polymorphes bulleuses iodiques (*Annales D. S.*, 1902, p. 271).
- BAUDOIN et EMERY. — Erythème bulleux toxique (*Annales D. S.*, 1898, p. 450).
- BEHDJET. — Iodides bulleuses (*Annales D. S.*, 1933, p. 584).
- BERLINER. — Exanthème mercuriel bulleux grave d'origine externe (*Annales D. S.*, 1901, p. 897).
- BERNSTEIN. — Hypersensibilité à la phénolphtaléine (*Derm. Zeitschrift*, décembre 1931).
- BESNIER. — Les éruptions médicamenteuses (*Annales D. S.*, 1885, p. 537).
- BLUMENTHAL. — Erythème bulleux toxique intra-utérin (*Archiv für Derm.*, novembre 1908).
- BODIN. — Dermite artificielle bulleuse par laudanum (*Annales D. S.*, 1901, p. 446).
- BROCQ. — Les antipyrinides (*Annales D. S.*, 1894, p. 308).
- BROERS. — Dermatite par l'urotropine (*Dermatologische Wochenschrift*, août 1928).

- BRUCK. — Recherches expérimentales sur les éruptions médicamenteuses (*Berliner Klinische Wochenschrift*, 1910).
- BURD. — Eruptions par la quinine (*The Lancet*, 1904).
- CANNON. — Dermatitis medicamentosa (*Annales D. S.*, novembre 1931).
- CASOLI. — De l'iodisme (*Annales D. S.*, 1894, p. 1302).
- CHAUMONT. — Du bromisme (*Thèse Paris*, 1892).
- CHIRIVINO. — Communication sur les bromurides (*Annales D. S.* 1905, p. 706).
- CLAREMONT. — Eruptions d'antipyrinides au cours d'une typhoïde (*Annales D. S.*, 1889, p. 584).
- CLÉMENT. — Des accidents dus à l'antipyrine (*Thèse Paris*, 1897).
- COULON et VERNY. — Des antipyrinides (*Annales D. S.*, 1897, p. 236).
- CROCKER (B.). — Des éruptions médicamenteuses (*British Medical Journal*, décembre 1893).
- Eruption from bromides and iodides (*Annales D. S.*, 1894, p. 274).
- DANLOS. — Des exanthèmes antipyriniques (*Annales D. S.*, 1901, p. 579).
- Au sujet d'une éruption d'antipyrinides (*Annales D. S.*, 1902, p. 498).
- Un cas d'éruption polymorphe antipyrinique (*Annales D. S.*, 1903, p. 496).
- DEAS. — Un cas d'éruption bulleuse antipyrinique (*British Medical Journal*, 1899).
- DELANGLE. — Des accidents par l'antipyrine (*Thèse Lille*, 1897).
- DESAUX-BOUTELIER. — Manuel pratique de Dermatologie (Masson, Paris, 1932).
- DJEVET-KÉRIM. — Iodides bulleuses et végétantes (*Annales D. S.*, 1933, p. 1069).
- DRANSART. — Eruptions antipyriniques (*Echo Médical du Nord*, 1897).
- DUCASTEL. — Au sujet des éruptions iodiques (*Annales D. S.*, 1895, p. 211).
- DUHOURCEAU. — Antipyrinides (*Annales D. S.*, 1897, p. 800).
- DUWÊ. — Un cas de bromide chez un nourrisson (*Bruxelles Médical*, novembre 1923).

- ELLIOT. — Eruptions bulleuses dues à la quinine (*Annales D. S.*, 1889, p. 584).
- ENGMANN. — Eruptions par l'acide salicylique (*Derm. Zeitschrift*, 1890).
- ENGMANN et MOOK. — Etude des éruptions médicamenteuses (*Journal of cutaneous diseases*, 1906).
- FAINGOLDE. — Exanthème salvarsanique (*Annales D. S.*, 1929, p. 221).
- FÉRÊ. — Thérapeutique des accidents du bromisme (*Annales D. S.*, 1896, p. 1366).
- FESSLER. — Exanthème bromique pemphigoïde (*Derm. Zeitschrift*, 1928).
- FISCHER (W.). — Les exanthèmes copaïviques (*Deutsche Med. Woch.*, 1913).
- FORESTI. — Eruptions par l'antipyrine et le pyramidon (*Annales D. S.*, 1922, p. 324).
- FOX (Colcott). — Des éruptions médicamenteuses (*British*, 1902).
- FREUDENTHAL. — Embolies cutanées bulleuses bismuthiques (*Archiv. fur Derm. und Syph.*, 1928).
- GAUCHER-BERNARD. — Eruptions bromoformiques (*Annales D. S.*, 1901, p. 274).
- GEILL. — Eruption chloralique (*Derm. Zeitschrift*, 1897).
- GÊMY. — Les éruptions ioduriques (*Annales D. S.*, 1891, p. 641).
- GOLDSCHIEDER. — A propos des éruptions bulleuses (*Annales D. S.*, 1886, p. 155).
- GOLDSMIDT. — Antipyrinides (*Annales D. S.*, 1897, p. 800).
- GOUGEROT. — Dermatologie en clientèle (Maloine, Paris, 1932).
- GUERRIERI. — Les bromodermoses expérimentales (*Giornali Italiano*, 1928; *Annales D. S.*, 1928, p. 420).
- GUILLOUD. — Eruptions antipyriniques (*Annales D. S.*, 1895, p. 947).
- HALLOPEAU. — Erythème polymorphe vésiculeux par antipyrine (*Annales D. S.*, 1894, p. 1251).
- Exanthème particulier avec aspirine, antipyrine, pyramidon (*Annales D. S.*, 1906, p. 383).
- HALLOPEAU-LEBRET. — Iodisme hémorragique bulleux scléreux chez un syphilitique héréditaire (*Annales D. S.*, 1903, p. 826).

- HALLOPEAU-VEILLARD. — Formes gangréneuses du bromisme (*Annales D. S.*, 1904, p. 442).
- HARALAMB. — Eruptions quiniques (*British*, 1905).
- HEITZ. — Contribution à l'étude des éruptions bulleuses (*Thèse Paris*, 1885).
- HOFFMANN. — Iodurides bulleuses et tubéreuses (*Archiv. Derm.*, 1910).
- HUBER. — Dermatite par la lactophénine (*Annales D. S.*, 1898, p. 591).
- HYDE. — Eruptions par l'iodure de potassium (*Annales D. S.*, 1886, p. 724).
- JACKSON. — Des éruptions bromuriques (*Medical Record; Annales D. S.*, 1896, p. 417).
- JACQUET. — Bromisme cutané (*Annales D. S.*, 1886, p. 747).
- JADASSOHN. — Les toxidermies (*Annales D. S.*, 1904, p. 366).
- JOFFE. — Iodides bulleuses hémorragiques (*Archiv.*, 1932).
- JOHNSTON (J.-B.). — D'un facteur autotoxique dans les affections bulleuses (*British Med. Journal*, octobre 1906).
- KAEMPFER. — Eruptions ioduriques (*Centralblatt f. Klin. Med.*, 1890).
- LABADIE-LAGRAVE. — Eruptions chloraliques (*Annales D. S.*, 1899, p. 501).
- LEWIN. — Les exanthèmes médicamenteux (*Annales D. S.*, 1892, p. 1034).
- LINOSSIER. — Eruptions dues à l'exalgine (*Annales D. S.*, 1898, p. 921).
- LIPSCHUTZ. — Recherches sur les dermatoses bulleuses (*Wien. Klin. Woch.*, 1910).
- LÖBL. — Exanthème antipyrinique à localisation rare (*Wiener Klin. Woch.*, 1905).
- LO RE. — Eruption quinique (*Rivista clinica e terapeutica*, 1891).
- LUCCHETTI. — Les éruptions bromiques (*GIORNALE italiano*, 1923; *Annales D. S.*, 1923, p. 134).
- LYON (G.). — Antipyrinides (*Annales D. S.*, 1897, p. 800).
- MACKWOOD. — Dermatite provoquée (*British*, 1915; *Annales D. S.*, 1915, p. 422).
- MARTY. — Erythème polymorphe bromurique (*Annales D. S.*, 1891, p. 709).

- MENEAU. — Les dermatoses arsenicales (*Annales D. S.*, 1897, p. 345).
- MERCK. — Au sujet de la formation des bulles (*Archiv.*, 1900).
- MIBELLI. — Les éruptions fixes antipyriniques (*Annales D. S.*, 1898, p. 590).
- MILIAN. — Un cas d'éruption bulleuse par injection de 914. L'adrénaline combat l'iodisme (*Annales D. S.*, 1916, p. 534).
- MONTGOMERY. — Un cas de sensibilité à la résorcine (*Journal of the American Medical Association*, 1913).
- MOREL-LAVALLÉE. — Temps d'apparition des toxidermies (*Annales D. S.*, 1894, p. 1342).
- Les érythèmes mercuriels (*Revue de Médecine*, juin 1891).
- MORROW. — Des éruptions iodiques bulleuses (*Journal of cutaneous and venereal diseases*, mai 1886).
- Dermatite par le salicylate de soude (*British*, 1901).
- NETHERTON. — Erythème phénolique (*Medical Journal and Record*, juin 1924).
- NEUMANN. — Erythèmes gyroïdes papuleux et bulleux par liqueur de Fowler (*Viennner*, 1901).
- NODET. — Histopathologie des lésions bulleuses (*Thèse Paris*, 1896).
- OUNDJIAN. — Des éruptions médicamenteuses d'origine interne (*Thèse Paris*, 1896).
- PAGNIEZ-RAVINA. — Iodisme au cours d'une vaccine (*Presse Médicale*, 29 mai 1929).
- PAGNIEZ-VALLERY-RADOT. — Thérapeutique des toxidermies (*In Dermatologie en clientèle*, de Gougerot, p. 721).
- PAPILLON. — Eruptions antipyriniques (*Echo Médical du Nord*, 1897).
- PASINI. — Sur la pathogénie des bromides (*Annales D. S.*, 1906, p. 1).
- PETGES. — Traitement de l'iodisme par la belladone (*Annales D. S.*, 1895, p. 223).
- PÉTRINI. — Eruption pemphigoïde antipyrinique (*Annales D. S.*, -892, p. 170).
- PINI. — Des éruptions bromiques (*Annales D. S.*, 1902, p. 284).
- POLLITZER. — Intoxication par le véronal (*Journal of cutaneous diseases*, avril 1912).

- PRINGLE. — Eruption artificielle de cause externe (*Dermatological Society of London*, 1901).
- RASCH. — Les dermatoses arsenicales. (Copenhague.) (*Annales D. S.*, 1893, p. 152).
- RENAUT (J.). — La bulle iodurique (*Annales D. S.*, 1893).
- RICHT-TOULOUSE. — Le sel dans les accidents bromiques (*Annales D. S.*, 1927, p. 575).
- RICHTER-FINKELSTEIN. — Du traitement des dermatoses allergiques (*Derm. Zeitschr.*, octobre 1931).
- ROSENTHAL. — Iododermite tubéreuse fongoïde (*Archiv.* 1901).
- RUSSEL (W.). — Iodisme aigu (*Medical Record*, août 1893).
- SAINT-GIRONS. — Traitement des toxidermies quininiques (*In Gougerot : Dermatologie en clientèle*, p. 720).
- SAINZ DE AJA. — Dermite bulleuse par le véramon (*Actas dermatosifilograficas*, septembre 1933).
- SÉZARY. — *Dermatologie* (Masson, Paris, 1932).
- SIBUT. — Eruptions antipyriniques (*Annales D. S.*, 1898, p. 370).
- SPILLMANN-WEIS-MALTON. — Iodides bulleuses géantes chez un hémiplégique (*Réunion dermatologique de Nancy*, 8 juin 1933). (*Bulletin de la Société Française de D. et S.*).
- STANCANELLI. — Eruptions par la phénolphtaléine (*Il dermo-sifilografo*, janvier 1928).
- SÜSS. — Antipyrinides (*France Médicale*, 1895).
- SZADECK. — De l'iodisme (*Annales D. S.*, 1894, p. 1178).
- TARDIEU-COURTEAUD. — Les accidents du barbiturisme (*Journal Médical français*, novembre 1928).
- TONNEL-RAVAUT. — Erythèmes bulleux antipyriniques (*Echo Médical du Nord*, 1897).
- TRIBOULET. — Note sur l'évolution de la bulle (*Annales D. S.*, 1892, p. 272).
- TROISFONTAINES. — Eruption pemphigoïde antipyrinique (*Annales de la Société Médico-Chirurgicale*. Liège, 1901).
- TRONCHAND. — Intolérance iodique (*Annales D. S.*, 1895, p. 947).
- UBLICH. — Exanthème bromique chez une basedowienne (*Berliner Klin. Woch.*, 1906; *Annales D. S.*, 1906, p. 510).

- VEIEL. — Eruptions antipyriniques (*Archiv.*, 1891; *Annales D. S.*, 1891, p. 738).
- WECHSELMANN. — Etude expérimentale des exanthèmes antipyriniques (*Archiv.*, 1899).
- WEILL (J.). — Accidents de la crysothérapie (*Art Médical*, 1933).
- WEITENFELD. — Physiologie de la formation des bulles (*Archiv.*, 1900; *Annales D. S.*, 1901, p. 693).
- WICKHAM. — Antipyrinides (*Annales D. S.*, 1894, p. 337).
- WIDAL-ABRAMI. — Traitement des toxidermies (*In Dermatologie* de Gougerot, p. 720).
- WILE-WHRIGHT-SMITH. — Etude expérimentale des exanthèmes bromiques et iodiques (*Annales D. S.*, 1924, p. 180).
- WISE-ABRAMOWITZ. — Eruptions dues à la phénolphtaléine (*Annales D. S.*, 1923, p. 134).
- WOOD. — A propos des éruptions quininiques (*St-Louis Medical and Surgical Journal*, mai 1900).
- YEO (Burney). — Personal experiences of quinine rash (*Annales D. S.*, 1890, p. 79).



—

